

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

**Linfoma *Non-Hodgkin* de células B  
associado à infecção pelo vírus da  
Hepatite C: a propósito de um caso clínico**

Tiago Coelho Rocha

---

**MAIO'2018**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **Linfoma *Non-Hodgkin* de células B associado à infecção pelo vírus da Hepatite C: a propósito de um caso clínico**

Tiago Coelho Rocha

**Orientado por:**

Prof.ª Doutora Maria de Fátima Serejo

---

**MAIO'2018**

## RESUMO

**Introdução:** Os distúrbios linfoproliferativos, nomeadamente o linfoma *Non-Hodgkin* de células B, são uma manifestação extrahepática (MEH) associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC).

**Caso clínico:** Apresenta-se um caso de um doente do género masculino com hepatite C e linfoma *Non-Hodgkin* de células B. Iniciou tratamento antivírico para a hepatite C com Interferão peguilado alfa-2b (pegIFN) e Ribavirina em Fevereiro de 2012 que manteve durante 3 meses, não se obtendo resposta terapêutica. Posteriormente, em Novembro de 2012, foi esplenectomizado e submetido a quimioterapia com Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona durante 1 ano, com remissão do linfoma. Ficou assintomático até 2015, altura em que desenvolve um tumor de *Pancoast* com metastização cerebral, para os quais foi tratado cirurgicamente. Em Dezembro de 2015, inicia novo tratamento para a hepatite C com antivíricos de acção directa (AAD), que culminaram na cura desta infecção. Actualmente, com *follow-up* a 24 semanas, mantém-se negativo para RNA VHC sérico.

**Conclusões:** O desafio terapêutico neste doente passou pela decisão do tipo de tratamento a iniciar na presença das duas patologias: a infecção vírica e o distúrbio linfoproliferativo. A chegada dos novos AAD, com tratamentos altamente eficazes e de curta duração, que permitem uma cura rápida da infecção vírica antes do tratamento da terapêutica imunossupressora, veio facilitar o manejo da doença hematológica sem o risco de recidiva.

**Palavras-chave:** hepatite C; resposta virológica sustentada; manifestações extrahepáticas; linfoma *Non-Hodgkin* de células B; antivíricos de acção directa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lymphoproliferative disorders, namely B-cell Non-Hodgkin lymphoma, are an extrahepatic manifestation associated with hepatitis C virus infection.

**Clinical case:** It is presented a case of a male gender patient diagnosed with hepatitis C and B-cell Non-Hodgkin lymphoma. He initiated antiviral treatment for the hepatitis C infection with peguilated interferon alfa-2b (pegIFN) and Ribavirin in February of 2012 for 3 months and no therapeutic response was obtained. Posteriorly, in November of 2012, he was splenectomized and underwent chemotherapy with Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone with remission of the lymphoma. He remained asymptomatic until 2015 when he developed a Pancoast tumor with brain metastization, for whom he was surgically treated. In December of 2015, he initiated a new treatment with direct-acting antivirals that culminated in the cure of this infection. Currently, he is with a 24 weeks follow-up, remaining HCV RNA negative.

**Conclusions:** The therapeutic challenge in this patient was the decision of the type of treatment to begin in the presence of the two diseases: the viral infection and the lymphoproliferative disorder. The advent of the new direct-acting antivirals, with highly effective and short duration treatments, allows a quick cure of the viral infection before the beginning of the immunosuppressive therapy, facilitating the management of the hematologic disease, without the risk of relapse.

Key-words: hepatitis C; sustained virologic response; extrahepatic manifestations; B-cell Non-Hodgkin lymphoma; direct-acting antivirals.

The final work expresses the opinion of the author and not of the FML.

## ÍNDICE

Abreviaturas	6
Introdução	8
Caso clínico	11
Discussão	16
Agradecimentos	19
Bibliografia	20

## ABREVIATURAS

**AAD:** antivírico(s) de acção directa  
**ALT:** alanina aminotransferase  
**Anti-VHC:** anticorpo anti-VHC  
**AST:** aspartato aminotransferase  
**Bil. T:** bilirrubina total  
**CAP:** controlled attenuation parameter  
**CE:** crânio-encefálica  
**dB/m:** decibéis por metro  
**FA:** fosfatase alcalina  
**FDG-F18:** fluorodesoxiglicose F18  
**GGT:** gamaglutamiltransferase  
**HSM:** Hospital de Santa Maria  
**IL28B:** interleucina 28B  
**IMC:** índice de massa corporal  
**INR:** international normalized ratio  
**IMPD:** inosina monofosfato desidrogenase  
**IQR/M:** interquartile range  
**kPa:** quilopascal(ais)  
**LDGCB:** linfoma difuso de grandes células B  
**LLP:** linfoma linfoplasmocítico  
**LZM:** linfoma da zona marginal  
**LNHCB:** linfoma *Non-Hodgkin* de células B  
**MEH:** manifestações extrahepáticas  
**mL:** mililitros  
**pegIFN:** interferão peguilado  
**PET:** tomografia por emissão de positrões  
**RM:** ressonância magnética  
**RNA VHC:** ácido ribonucleico do vírus da hepatite C  
**RVS:** resposta virológica sustentada  
**SNC:** sistema nervoso central  
**TC:** tomografia computadorizada  
**TSH:** hormona estimulante da tiroide

**UCE:** unidade de concentrado eritrocitário

**UI:** unidades internacionais

**UMAs:** unidades maço/ano

**VHB:** vírus da hepatite B

**VHC:** vírus da hepatite C

**VIH:** vírus da imunodeficiência humana

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) afecta entre 130 a 170 milhões de indivíduos a nível mundial (2-3%)<sup>1</sup>, com aproximadamente 118.9 milhões de indivíduos RNA VHC positivos<sup>2</sup>. Esta infecção desencadeia uma hepatite que evolui para cronicidade em cerca de 70 a 80% dos casos, o que predispõe o desenvolvimento de cirrose hepática em 20% destes e carcinoma hepatocelular em cerca de 5%<sup>3</sup>. Em Portugal, a incidência desta patologia é de, sensivelmente, um novo caso por 100000 habitantes em cada ano (cerca de 100 novos casos por ano)<sup>4</sup>. Relativamente à prevalência, esta ronda os 1.5%, o que corresponde a cerca de 100.000 a 150.000 doentes<sup>4</sup>. Destes, apenas 30% estão diagnosticados, o que perfaz um total aproximado de 37500 doentes<sup>4</sup>.

O VHC apresenta vários genótipos, sendo que a resposta ao tratamento, bem como a progressão da fibrose hepática, depende do genótipo do vírus<sup>2,5</sup>. Estes apresentam uma distribuição global variada, o que implica que se deve iniciar o tratamento com a confirmação da infecção crónica por VHC como causa da doença hepática crónica (presença de anti-VHC e da carga viral RNA VHC), com a avaliação da sua gravidade (avaliação do estadio de fibrose por métodos não invasivos ou por biópsia)<sup>6,7</sup> e com determinação do genótipo do VHC associado à infecção<sup>2,8</sup>. Actualmente, pesquisam-se também polimorfismos de um locus cromossómico próximo do gene da interleucina 28B (IL28B) que parece ser um dos factores do hospedeiro capaz de eliminar espontaneamente o vírus<sup>9</sup>. A presença do alelo favorável (tipo C/C) foi associada a taxas de eliminação de aproximadamente 55% com o tratamento antivírico com pegIFN e Ribavirina, comparativamente aos 18% verificados num grupo de doentes com os alelos desfavoráveis à eliminação espontânea do vírus (tipos C/T e T/T)<sup>9</sup>.

O genótipo mais prevalente a nível mundial é o genótipo 1 (49.1%), seguido pelo genótipo 3 (17.9%)<sup>2</sup>. Em Portugal, o genótipo mais prevalente é também o genótipo 1 (60%), seguido pelo genótipo 3 (25%), pelo genótipo 4 (9%) e pelo genótipo 2 (2%)<sup>10</sup>. O predomínio destes genótipos mantém-se também no grupo de doentes utilizadores de drogas endovenosas<sup>11</sup>.

Um estudo realizado em 2016 teve o objectivo de tentar compreender a percepção e o conhecimento que a população portuguesa tem sobre a doença. A hepatite por VHC revelou ser a mais conhecida pela amostra (56%), com 1 em cada 3 pessoas a referir que conhece alguém com a patologia. 43% da amostra consegue referir sintomas associados à doença, sendo a icterícia o mais mencionado (16%). Quanto às formas de transmissão



da patologia, 52% da amostra não foi capaz de referir nenhum método de prevenção da transmissão da doença e o mais mencionado pelos restantes 48% foram relações sexuais protegidas (17%). Quanto à cura da doença, 51% da amostra é conhecedor da existência de uma cura, sendo que 53% não tinha conhecimento de nenhum novo tratamento para a VHC (estudo realizado pela GFK juntamente com a Gilead).

Em média, 38% dos doentes infectados com VHC manifestará sintomas de pelo menos um ou mais envolvimento extrahepáticos durante o curso da doença<sup>5</sup>. Estes têm, como mecanismo fisiopatológico subjacente, não só as respostas imunológica e inflamatória associadas à infecção, mas também a replicação extrahepática do vírus<sup>5</sup>. A maioria dos casos são devidos a uma excessiva resposta imunológica, como por exemplo pela formação de crioprecipitados com RNA viral no caso da Crioglobulinémia Mista ou pela interacção da segunda porção do envelope do vírus (E2) com CD81, causando uma hiperactivação e resposta aumentada de linfócitos B, particularmente importante no caso dos linfomas *Non-Hodgkin* (LNH)<sup>5</sup>. Apresentam-se na tabela 1 as principais MEH da hepatite C.

**Tabela 1:** Principais MEH em doentes com hepatite C<sup>5</sup>.

<b>MEH Imunomediadas</b>	<b>MEH mediadas pela inflamação</b>
Crioglobulinémia mista	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
Vasculite Crioglobulinémica	Resistência à insulina
Linfoma <i>Non-Hodgkin</i> Células B	Glomerulonefrite
Síndrome <i>Sicca</i>	Insuficiência renal
Artralgias/mialgias	Fadiga
Autoimunidade	Depressão
Poliarterite nodosa	Poliartrite/fibromialgia
Gamapatias monoclonais	Doenças cardio- e cerebrovasculares
Trombocitopenia imunomediada	

Mais concretamente no caso dos LNH relacionados com VHC, verificou-se uma associação entre as duas condições em cerca de 17% em vários estudos, comparativamente a 1.5% em grupos de controlo saudáveis<sup>3</sup>. Assim, os subtipos de LNH de células B (LNHCB) mais comuns são o linfoma de zona marginal, o linfoma linfoplasmocítico e o linfoma difuso de grandes células B<sup>12</sup>.

Existem três teorias que propõem explicar a linfomagenese induzida pelo VHC: (1) a estimulação contínua de receptores linfocíticos por antígenos virais e a sua consecutiva proliferação, (2) a replicação do VHC em linfócitos B com efeitos oncogénicos mediados por proteínas virais intracelulares e (3) o dano celular causado às células B, por exemplo, pela mutação de genes supressores de tumor, causada pela presença intracelular transitória do vírus – a então chamada teoria “*hit and run*”<sup>13</sup>.

Estamos perante um ponto de inflexão importante no que ao tratamento da infecção crónica pelo VHC diz respeito. As novas terapêuticas, com os antiviricos de acção directa, são de menor duração, têm menos efeitos adversos e têm taxas de cura muito mais elevadas, o que permite que virtualmente todos os doentes possam ser tratados. As taxas de sucesso destas novas terapêuticas ultrapassam os 90%<sup>14</sup>. Nesse sentido, foi demonstrado que a resposta virológica sustentada (RVS), caracterizada pela negatividade de RNA VHC no soro após 12 a 24 semanas do término da terapêutica, está relacionada com a regressão da sintomatologia causada pelas manifestações extrahepáticas da infecção, bem como da clínica causada pela doença hepática<sup>15</sup>.

Portanto, as mortes por VHC resultam tanto da doença hepática como extrahepática, particularmente em doentes anti-VHC seropositivos com infecção activa<sup>8</sup>. Extrapolando este facto para a prática clínica, os potenciais benefícios de uma terapia antivirica são francamente evidentes uma vez que, cumprida a terapêutica com sucesso, isso possa reduzir a mortalidade global e por doença hepática<sup>8</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente do género masculino de 54 anos, caucasiano, camionista de profissão, nascido em França e residente em Portugal desde os 23 anos, com diagnóstico prévio de linfoma *Non-Hodgkin* de células B, diagnosticado em 2008, seguido na consulta de Hemato-oncologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, é enviado à Consulta de Hepatologia em 2010 por hepatite C diagnosticada em 2008. Até então nunca tinha manifestado queixas que fizessem suspeitar desta patologia, nem fazia qualquer seguimento em relação à mesma.

É de realçar como antecedentes pessoais os hábitos toxifílicos do doente com início aos 16 anos de idade que progressivamente evoluíram para drogas endovenosas, estando abstémio há 15 anos. Refere também marcados hábitos alcoólicos difíceis de quantificar, estando em abstinência desde há 20 anos. Desde então mantém apenas hábitos tabágicos, de sensivelmente 1 maço por dia (38 UMAs). Como cirurgias pregressas refere uma apendicectomia e uma herniorrafia, não tendo necessitado de transfusões. Como antecedentes familiares refere um irmão com o diagnóstico de mieloma múltiplo. Nega familiares infectados com VHC.

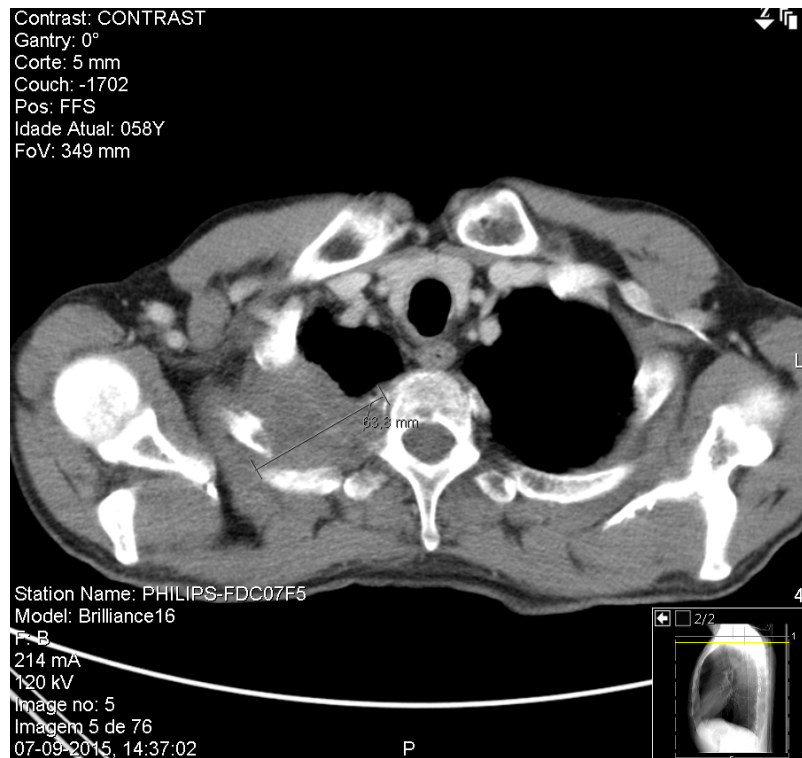
No seguimento da infecção por VHC realizou elastografia hepática que revelou fibrose intensa (10.1 kPa; IQR/M 2.7%), CAP (207 dB/m) e genotipagem do vírus, estando infectado com o genótipo 4a, c, d, sendo IL28B C/T. A virémia inicial era de 289500 UI/mL. Em Fevereiro de 2012 iniciou terapêutica com Interferão peguilado (100µg semanais) e Ribavirina ajustada ao peso (1000mg/dia). Após 1 mês de tratamento não se verificou qualquer resposta virológica à terapêutica (3 meses desde o início do tratamento manteve RNA VHC de 295400 UI/mL), tendo-se optado por suspender o tratamento dada a ausência de resposta virológica.

No seguimento do linfoma *Non-Hodgkin* de células B, foi submetido a esplenectomia em Setembro de 2012. O exame anatomo-patológico revelou tratar-se de um linfoma esplénico da zona marginal (CD20+) com baixo índice proliferativo. Iniciou quimioterapia em Novembro de 2012, completando 8 ciclos de tratamento com Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona durante 1 ano com remissão completa da doença.

Em Março de 2014, voltou à consulta de Hepatologia onde foi realizada nova elastografia hepática que revelou agravamento dos parâmetros de fibrose hepática (12.7 kPa; IQR/M 4.8%), CAP (250 dB/m) e ecografia abdominal que não revelou alterações.

Foi pedido tratamento antivirico com Ledipasvir + Sofosbuvir e Ribavirina, ficando-se a aguardar autorização para o início da terapêutica.

Em Março de 2015, o doente voltou à consulta referindo quadro de nevralgia na região torácica direita peri-escapular, com TC torácica revelando uma lesão neoplásica sólida de aparecimento de novo com 6 x 5 cm que invadia a pleura, com destruição da vertente posterior do 2º arco costal distal.



**Figura 1:** TC torácica evidenciando massa no ápex do pulmão direito.

Realizou também PET com FDG-F18 que revelou uma massa pulmonar heterogénea, com hipermetabolismo periférico e área hipocaptante central (necrose tumoral) no ápex do pulmão direito, medindo cerca de 58mm de maior eixo com contacto pleural costal, não se excluindo invasão óssea a nível da vertente posterior da 2ª costela direita, sendo compatível com neoplasia maligna.



**Figuras 2 e 3:** PET corporal mostrando áreas de captação fisiológica de radiofármaco e área de captação patológica no ápex do pulmão direito.

Confirmou-se a hipótese de tumor de *Pancoast* por exame citológico, que revelou ser um adenocarcinoma do pulmão, compatível com o padrão citológico e fenotípico, com invasão da parede torácica – pT3N0M0, tendo sido submetido a ressecção em bloco do lobo superior direito com os segmentos posteriores do 1º ao 4º arcos costais, em Outubro de 2015. O pós-operatório foi complicado de hemorragia com repercussão hemodinâmica e choque hipovolémico. Fez reposição de volémia e 2 UCE por redução da hemoglobina e plasma, com controlo do quadro clínico. É re-operado para drenagem de hemotórax e revisão de hemostase, constatando-se intraoperatoriamente hemorragia activa de vaso de pequeno calibre emergente da artéria subclávia. Teve alta clinicamente estável ao 20º dia de internamento.

Em Fevereiro de 2016 iniciou terapêutica com Ledipasvir + Sofosbuvir e Ribavirina durante 12 semanas. Verificou-se indetectabilidade viral à segunda semana de tratamento. Terminou o tratamento em Maio de 2016 e com indetectabilidade viral ao 3º e 6º mês de *follow-up*, tendo-se considerado curado da infecção pelo VHC. Apresenta-se a evolução analítica do doente durante o tratamento na tabela 2.

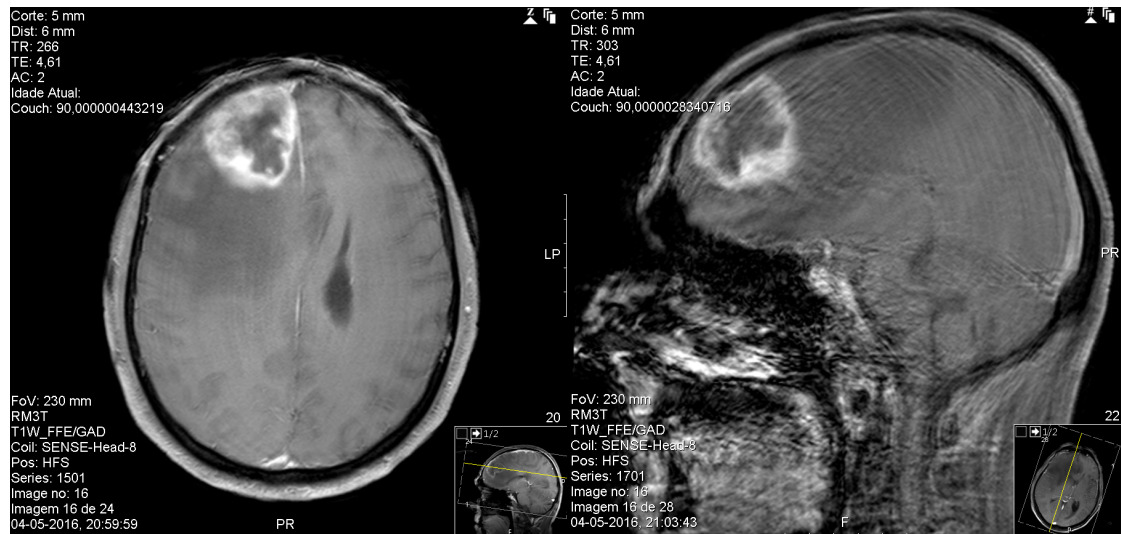
**Tabela 2:** Evolução dos valores analíticos do doente ao longo da terapêutica AAD.

	Pré Tx	Sem 2	Sem 4	Sem 12	Sem 24	<i>Follow-up</i>	
						Sem 12	Sem 24
<b>IMC</b>							
<b>Fibroscan</b>	12.7						
<b>Genótipo</b>	4a, c, d						
<b>IL28B</b>	C/T						
<b>RNA VHC</b>	3038000	---	---	---	---	---	---
<b>VHB</b>	---						
<b>VIH 1/2</b>	---						
<b>Hemoglobina</b>	15.0	14.8	13.1	13.6		14.8	14.0
<b>Leucócitos</b>	11170	12280	11660	11720		10760	8740
<b>Neutrófilos</b>	4950	6910	6530	5370		6910	5260
<b>Plaquetas</b>	395000	401000	492000	512000		286000	298000
<b>INR</b>	1.02	0.98	0.98	1.06		1.12	1.04
<b>AST</b>	64	20	16	23		14	14
<b>ALT</b>	72	16	13	17		12	9
<b>Bil. T</b>	0.24	0.42	0.40	0.49		0.64	0.33
<b>Fosf. Alcalina</b>	144	128	123	106		69	78
<b>GGT</b>	458	169	72	31		27	36
<b>Albumina</b>	44	45	46	44		42	46
<b><math>\alpha</math>-fetoproteína</b>	8.8	4.7	3.4	3.3		2.2	2.5
<b>TSH</b>	2.2	0.76	1.2	1.62		1.72	2.6

ALT – alanina aminotransferase; AST – aspartato aminotransferase; Bil. T – bilirrubina total; GGT – gamaglutamiltransferase; IL28B – interleucina 28B; IMC – índice de massa corporal; INR – international normalized ratio; RNA VHC – ácido ribonucleico do vírus da Hepatite C; TSH – hormona estimulante da tiroide; VHB – vírus da Hepatite B; VIH – vírus da imunodeficiência humana

Em Abril de 2016, voltou à consulta com quadro de alteração da memória, desorientação temporo-espacial, diminuição da força muscular e ptose ocular à direita. Realizou TC-CE e RM-CE que revelaram lesão ocupante de espaço expansiva frontal direita com captação de contraste em anel com cerca de 41.4 x 39.2 x 40.8 mm, com

marcado efeito de massa, herniação e edema, sem hidrocefalia e com cisternas da base permeáveis.



**Figuras 4 e 5:** RM-CE evidenciando lesão ocupante de espaço expansiva frontal direita.

Após discussão do caso em reunião clínica foi decidida cirurgia, tendo sido submetido a uma craniotomia frontal direita com remoção macroscópica da totalidade do tumor, que revelou tratar-se de uma metástase de adenocarcinoma, tendo o pulmão como órgão de origem mais provável. A cirurgia decorreu sem intercorrências, tendo tido alta sem sequelas.

Actualmente encontra-se clinicamente estável, sem sintomatologia neurológica nem pulmonar, estando a ser seguido na consulta de Hepatologia do HSM com ecografia hepática e controlo analítico semestral para rastreio do carcinoma hepatocelular. Encontra-se presentemente com critérios de cura da hepatite C, bem como de todas as intercorrências que advieram no decurso da doença.

## DISCUSSÃO

A infecção por VHC é um problema importante que merece toda a atenção que o médico pode oferecer ao doente, uma vez que causa grande morbidade e mortalidade. Assim, o objectivo da terapêutica é curar a infecção, com negativação do RNA VHC sérico. Esta é definida pela obtenção de uma resposta virológica sustentada (RVS) através da indetectabilidade de RNA VHC 12 ou 24 semanas após o término da terapêutica<sup>7</sup>. Uma vez obtida, a probabilidade de ser RNA VHC negativo durante um *follow-up* de longo termo é de aproximadamente 99% e deste modo o doente é considerado curado da infecção<sup>15</sup>.

São vários os regimes de tratamento existentes para esta patologia. O tratamento, que é seguro e eficaz, pode efectivamente atenuar as manifestações da doença, se não mesmo eliminá-las. Portanto, todos os doentes com excepção daqueles cuja esperança média de vida não ultrapassa os 12 meses devido a condições não relacionadas com a doença, devem ser propostos para tratamento<sup>7</sup>.

O tratamento com Interferão (IFN) foi primeiramente utilizado em doentes diagnosticados com hepatite<sup>16</sup>. No entanto, as recidivas eram frequentes e os benefícios da terapêutica escassos<sup>17</sup>. Associou-se então um novo fármaco ao tratamento: a Ribavirina. É um antivírico oral cuja acção farmacológica reside no facto de (1) inibir directamente a replicação viral, (2) inibir a IMPD do hospedeiro, (3) induzir a mutagenese viral que conduz à formação de produtos virais anormais e (4) induzir um *shift* de uma resposta Th2 para uma resposta Th1<sup>18</sup>. A associação terapêutica dos dois fármacos aumentou assim a taxa de obtenção de RVS para 38% em doentes *naïve* (nunca sujeitos a tratamento) e para 49% nos casos de recidiva à monoterapia com IFN<sup>16,17</sup>.

Mais tarde, e com o objectivo de prolongar o tempo de semivida do IFN, foi adicionada uma molécula de polietilenoglicol à molécula de IFN, criando-se o IFN peguilado. Esta nova molécula permitia a administração semanal do fármaco, com melhores farmacocinética e farmacodinâmica e com melhor supressão da actividade vírica, comparando com a terapêutica prévia (IFN três vezes por semana)<sup>19</sup>.

Os AAD vieram revolucionar o tratamento da hepatite C. São classificados em três categorias: os inibidores da protease NS3/4A, os inibidores da proteína NS5A e os inibidores da polimerase NS5B. A primeira geração de inibidores da protease NS3/4A, o Telaprevir e o Boceprevir, foram os primeiros AAD disponíveis para o tratamento da hepatite C e foram utilizados em conjunto com a terapêutica já existente, o pegIFN e a



Ribavirina. Estudos demonstraram que estes fármacos reduzem significativamente os níveis séricos de RNA VHC e aumentam a taxa de obtenção de RVS quando administrados em conjunto com pegIFN e Ribavirina<sup>20</sup>.

Os inibidores da proteína NS5A são agentes orais potentes e eficazes contra todos os genótipos do VHC. O Ledipasvir, pertencente a esta classe, revelou-se importante quando associado ao Sofosbuvir.

Assim, o regime de tratamento que associa Ledipasvir e Sofosbuvir foi bem tolerado pela maioria dos doentes infectados com o genótipo 4 do VHC e teve taxas de sucesso na ordem dos 100% no que à obtenção de uma RVS disse respeito<sup>21</sup>. Os doentes foram medicados durante 12 semanas e antecedentes como o facto de já terem sido submetidos a tratamento ou o estadió de fibrose hepática não interferiram no *outcome* da terapêutica<sup>21</sup>.

A associação entre hepatite C e distúrbios linfoproliferativos também já é bem conhecida entre a comunidade médica. Existem diversas meta-análises que sustentam esta afirmação (Tabela 3). Uma delas incluiu 48 estudos e concluiu que a prevalência de VHC em doentes com LNHCB era de 15%, muito superior àquela obtida na população em geral (cerca de 1.5%) ou em grupos de doentes com outros distúrbios hematológicos (3%)<sup>22</sup>. Existem dados que também sugerem o possível benefício da terapêutica antivirica na evolução do linfoma. Num *case report*, a remissão do linfoma aconteceu após o tratamento com AAD, com sucesso<sup>23</sup>.

**Tabela 3:** Meta-análises que associam a infecção pelo VHC ao LNH<sup>13</sup>.

Meta-análises	Ano	Nº de casos	Nº de estudos	OR/RR	Subtipo associado
Gisbert <i>et al.</i>	2003	5542	48	OR 10.8 (7.4 – 16)	LLP
Matsuo <i>et al.</i>	2004	4049	23	OR 5.7 (4.09 – 7.96)	n.d.
Dal Maso <i>et al.</i>	2006	4678	18/15	RR 2.5 (2.1 – 3.0)	Nenhum encontrado
De Sanjose <i>et al.</i>	2008	4784	7	OR 1.78 (1.4 – 2.3)	LLP, LZM, LDGCB

LDGCB – linfoma difuso de grandes células B; LLP – linfoma linfoplasmocítico; LZM: linfoma da zona marginal; n.d. – não demonstrado.

Logo, a decisão do que tratar em primeiro lugar torna-se um desafio para o médico, uma vez que o tratamento para o linfoma pode ser hepatotóxico e assim agravar o prognóstico do doente<sup>3</sup>.

No doente do caso apresentado, optou-se primeiro por tratar a hepatite C de modo a negatizar o RNA VHC para poder iniciar com mais segurança o tratamento para o linfoma. Inicia então terapêutica combinada de pegIFN e Ribavirina, tendo-se suspenso

o tratamento ao 3.º mês por ausência de resposta terapêutica. Em 2012, apenas os indivíduos infectados com o genótipo 1 tinham indicação, segundo as *guidelines* internacionais, para fazer terapêutica com os inibidores da protease NS3/4A<sup>6</sup>. Assim, optou-se por dirigir o foco para o tratamento do linfoma, tendo o doente sido esplenectomizado e submetido a quimioterapia, obtendo-se assim remissão do linfoma.

Em 2014, já terminados os ciclos de quimioterapia e curado do linfoma, o doente apresentava estabilidade clínica e fez-se então o pedido para fazer tratamento antivírico com os novos AAD orais de acordo com as recomendações internacionais. Em Fevereiro de 2016 iniciou terapêutica antivírica com Sofosbuvir + Ledipasvir e Ribavirina, que terminou em Maio de 2016. O *follow-up* foi de 24 semanas, mantendo o RNA VHC indetectável no soro.

Actualmente, com a disponibilidade dos AAD para praticamente todos os genótipos do VHC, torna-se claro iniciar o tratamento quer da hepatite C quer das suas MEH com um regime de AAD, uma vez que há resultados claros que mostram as taxas de sucesso da terapêutica, com a obtenção de uma RVS bem como remissão das MEH<sup>14,15</sup>.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria de Fátima Serejo pelo apoio, disponibilidade e orientação.

À minha família.

Aos meus amigos.

A todos, muito obrigado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):107–15.
2. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016;22(34):7824.
3. Khaled H, Abu-Taleb F, Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. *J Adv Res* 2017;8(2):131–7.
4. Anjo J, Café A, Carvalho A, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *GE J Port Gastreenterologia* 2014;21(2):44–54.
5. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3(1):3–14.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(2):392–420.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66(1):153–94.
8. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term Prospective Study. *J Infect Dis* 2012;206(4):469–77.
9. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461(7265):798–801.
10. Velosa J, Serejo F, Bana T, et al. Chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa plus ribavirin in clinical practice. *Hepatogastroenterology* 2011;58(109):1260–6.
11. Robaeys G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol* 2016;65(6):1094–103.
12. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer* 2004;100(1):107–15.
13. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann M-L, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol* 2013;59(1):169–77.

14. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017;166(9):637.
15. Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Adv Res* 2017;8(2):85–7.
16. Zein CO, Zein NN. Advances in therapy for hepatitis C infection. *Microbes Infect* 2002;4(12):1237–46.
17. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41–52.
18. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436(7053):967–72.
19. Alberti A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:104–18.
20. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465(7294):96–100.
21. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(9):1049–54.
22. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125(6):1723–32.
23. Maciocia N, O'Brien A, Ardeshtna K. Remission of Follicular Lymphoma after Treatment for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2016;375(17):1699–701.